

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Verzenios® 50 mg Filmtabletten
Verzenios® 100 mg Filmtabletten
Verzenios® 150 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Verzenios 50 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 50 mg Abemaciclib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 14 mg Lactose (als Monohydrat).

Verzenios 100 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 100 mg Abemaciclib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 28 mg Lactose (als Monohydrat).

Verzenios 150 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 150 mg Abemaciclib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 42 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Verzenios 50 mg Filmtabletten

Beige, ovale Tabletten mit einer Größe von 5,2 × 9,5 mm und der Prägung „Lilly“ auf der einen und „50“ auf der anderen Seite.

Verzenios 100 mg Filmtabletten

Weiß, ovale Tabletten mit einer Größe von 6,6 × 12,0 mm und der Prägung „Lilly“ auf der einen und „100“ auf der anderen Seite.

Verzenios 150 mg Filmtabletten

Gelbe, ovale Tabletten mit einer Größe von 7,5 × 13,7 mm und der Prägung „Lilly“ auf der einen und „150“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Verzenios ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Verzenios sollte von onkologisch erfahrenen Ärzten eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Verzenios in Kombination mit endokriner Therapie

Die empfohlene Dosis Abemaciclib bei Anwendung in Kombination mit endokriner Therapie beträgt 150 mg zweimal täglich. Für das in Kombination verwendete endokrine Arzneimittel beachten Sie bitte die Dosierungsempfehlung der entsprechenden Fachinformation.

Die Einnahme von Verzenios sollte ohne Unterbrechung fortgeführt werden, solange die Patientin klinisch von der Therapie profitiert oder bis zum Auftreten einer nicht-akzeptablen Toxizität.

Wenn die Patientin sich übergibt oder eine Dosis Verzenios auslöst, sollte sie angewiesen werden, die nächste Dosis wie ursprünglich geplant einzunehmen; eine zusätzliche Dosis sollte nicht eingenommen werden.

Dosisanpassungen

Bestimmte Nebenwirkungen können eine Dosisunterbrechung und/oder Dosisreduktion erforderlich machen, siehe Tabellen 1 und 2 und Tabellen 3 bis 5 auf Seite 2.

CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren soll vermieden werden. Wenn die Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, ist die Abemaciclib-Dosis auf 100 mg zweimal täglich zu reduzieren.

Bei Patientinnen, deren Dosis bereits auf 100 mg Abemaciclib zweimal täglich reduziert wurde und bei denen eine gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren nicht zu vermeiden ist, ist die Abemaciclib-Dosis weiter auf zweimal täglich 50 mg zu reduzieren.

Bei Patientinnen, deren Dosis bereits auf 50 mg Abemaciclib zweimal täglich reduziert wurde und bei denen eine gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren nicht zu vermeiden ist, kann die Abemaciclib-Dosis unter genauer Beobachtung auf Anzeichen von Toxizität fortgesetzt werden. Alternativ kann die Abemaciclib-Dosis auf 50 mg Abemaciclib einmal täglich reduziert oder abgesetzt werden.

Wenn der CYP3A4-Inhibitor abgesetzt wird, ist die Abemaciclib-Dosis bis zu der Dosis zu steigern, die vor der Gabe des Inhibitors verabreicht wurde (nach 3–5 Halbwertszeiten des CYP3A4-Inhibitors).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patientinnen

Dosisanpassungen aufgrund des Alters sind nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Tabelle 1. Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Nebenwirkungen

	Verzenios-Dosis Kombinationstherapie
Empfohlene Dosis	150 mg zweimal täglich
Erste Dosisanpassung	100 mg zweimal täglich
Zweite Dosisanpassung	50 mg zweimal täglich

Tabelle 2. Empfehlungen zum Vorgehen bei hämatologischen Toxizitäten

Das große Blutbild ist wie folgt zu überwachen: vor Beginn der Therapie mit Verzenios, alle 2 Wochen während der ersten beiden Monate, monatlich während der nächsten beiden Monate und wenn klinisch indiziert. Vor Behandlungsbeginn sollen absolute Neutrophilenzahlen (ANC = absolute neutrophil counts) $\geq 1500/\text{mm}^3$, Thrombozytenzahlen $\geq 100.000/\text{mm}^3$ und die Hämoglobinkonzentration $\geq 8 \text{ g/dl}$ betragen.

Toxizität ^{a, b}	Empfehlungen zum Vorgehen
Grad 1 oder 2	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Grad 3	Unterbrechung der Behandlung bis zum Rückgang der Toxizität auf Grad 2 oder niedriger. Eine Dosisreduktion ist nicht erforderlich.
Grad 3 erneut auftretend; oder Grad 4	Unterbrechung der Behandlung bis zum Rückgang der Toxizität auf Grad 2 oder niedriger. Fortsetzung der Therapie mit der nächstniedrigeren Dosis.
Patientin benötigt die Gabe von Blutzell-Wachstumsfaktoren	Unterbrechung der Anwendung von Abemaciclib für mindestens 48 Stunden nach der letzten Gabe von Blutzell-Wachstumsfaktoren und bis zum Rückgang der Toxizität auf Grad 2 oder niedriger. Fortsetzung der Therapie mit der nächstniedrigeren Dosis, sofern die Dosis nicht bereits aufgrund der Toxizität, die zur Gabe des Wachstumsfaktors führte, reduziert wurde.

^a NCI CTCAE-Kriterien (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

^b ANC: Grad 1: ANC $< \text{LLN} - 1500/\text{mm}^3$; Grad 2: ANC $1000 - < 1500/\text{mm}^3$; Grad 3: ANC $500 - < 1000/\text{mm}^3$; Grad 4: ANC $< 500/\text{mm}^3$

LLN = lower limit of normal

Tabelle 3. Empfehlungen zum Vorgehen bei Diarrhö

Beim ersten Anzeichen von dünnem Stuhl ist die Therapie mit einem Antidiarrhoikum wie Loperamid zu beginnen.

Toxizität ^a	Empfehlungen zum Vorgehen
Grad 1	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Grad 2	Wenn sich die Toxizität nicht innerhalb von 24 Stunden auf Grad 1 oder niedriger bessert, ist die Behandlung bis zur Besserung zu unterbrechen. Eine Verringerung der Dosis ist nicht erforderlich.
Grad 2 persistierend oder erneut auftretend nach Fortsetzung der Therapie mit gleicher Dosis trotz bestmöglicher unterstützender Maßnahmen	Unterbrechung der Behandlung bis zur Besserung der Toxizität auf Grad 1 oder niedriger. Fortsetzung der Therapie mit der nächstniedrigeren Dosis.
Grad 3 oder 4 oder Hospitalisierung erforderlich	

^a NCI CTCAE-Kriterien

Tabelle 4. Empfehlungen zum Vorgehen bei Anstieg der Aminotransferasen

Die Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) sind wie folgt zu überwachen: vor Beginn der Therapie mit Verzenios, alle 2 Wochen während der ersten beiden Monate, monatlich während der nächsten beiden Monate und wenn klinisch indiziert.

Toxizität ^a	Empfehlungen zum Vorgehen
Grad 1 (> ULN–3,0 × ULN) Grad 2 (> 3,0–5,0 × ULN)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Grad 2 persistierend oder erneut auftretend, oder Grad 3 (> 5,0–20,0 × ULN)	Unterbrechung der Behandlung bis zur Besserung der Toxizität auf die Ausgangswerte oder auf Grad 1. Fortsetzung der Therapie mit der nächstniedrigeren Dosis.
Grad 4 (> 20,0 × ULN)	Absetzen von Abemaciclib.

^a NCI CTCAE-Kriterien
ULN = upper limit of normal

Tabelle 5. Empfehlungen zum Vorgehen bei nicht-hämatologischen Toxizitäten (ausgenommen Diarrhö und Anstieg der Aminotransferasen)

Toxizität ^a	Empfehlungen zum Vorgehen
Grad 1 oder 2	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Persistierende oder erneut auftretende Toxizität Grad 2, die mit bestmöglichen unterstützenden Maßnahmen innerhalb von 7 Tagen nicht auf die Ausgangswerte oder Grad 1 zurückgeht	Unterbrechung der Behandlung bis zum Rückgang der Toxizität auf Grad 1 oder niedriger. Fortsetzung der Therapie mit der nächstniedrigeren Dosis.
Grad 3 oder 4	

^a NCI CTCAE-Kriterien

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich bei Patientinnen mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion. Zur Anwendung von Abemaciclib bei Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion, terminaler Niereninsuffizienz oder bei dialysepflichtigen Patientinnen liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion sollte die Anwendung mit Vorsicht und einer engmaschigen Überwachung auf Anzeichen von Toxizität erfolgen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich bei Patientinnen mit leichter (Child Pugh A) oder mittelschwerer Einschränkung (Child Pugh B) der Leberfunktion. Bei Patientinnen

mit schwerer Einschränkung (Child Pugh C) der Leberfunktion wird eine Reduzierung der Dosierungsfrequenz auf eine einmal tägliche Einnahme empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Abemaciclib bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Verzenios ist zum Einnehmen bestimmt. Die Einnahme darf mit oder ohne Nahrungsmittel erfolgen. Es sollte nicht zusammen mit Grapefruit oder Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Patientinnen sollten ihre Tabletten jeden Tag möglichst zu denselben Uhrzeiten einnehmen.

Die Tablette ist als Ganzes zu schlucken (die Tabletten sollten vor dem Schlucken nicht gekaut, zerbrochen oder geteilt werden).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Neutropenie

Bei Patientinnen, die Abemaciclib erhalten, wurde Neutropenie berichtet. Bei Neutropenie Grad 3 oder 4 werden Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Tödliche Ereignisse traten bei < 1 % der Patientinnen auf. Patientinnen sollten angewiesen werden, das Auftreten von Fieber ihrem Arzt zu melden.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Bei Patientinnen unter Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie wurden Infektionen mit einer höheren Häufigkeit berichtet als bei Patientinnen, die mit Placebo plus endokriner Therapie behandelt wurden. Bei Patientinnen unter Abemaciclib wurden Lungeninfektionen ohne gleichzeitige Neutropenie berichtet. Tödliche Ereignisse traten bei < 1 % der Patientinnen auf. Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome von Infektionen überwacht und entsprechend behandelt werden.

Venöse Thromboembolie

Venöse Thromboembolien wurden bei 5,3 % der Patientinnen unter Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder Aromatasehemmern berichtet; im Vergleich zu 0,8 % der Patientinnen, die mit Placebo in Kombination mit Fulvestrant oder Aromatasehemmern behandelt wurden. Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome von tiefer Venenthrombose und Lungenembolie überwacht und entsprechend behandelt werden.

Erhöhte Aminotransferasen

Anstiege der ALT- und AST-Werte wurden bei Patientinnen unter Abemaciclib beobachtet. Je nach Ausmaß des ALT- oder AST-Anstiegs können Anpassungen der Abemaciclib-Dosis erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Diarrhö

Diarrhö ist die häufigste Nebenwirkung. In klinischen Studien betrug die Zeit bis zum Auftreten der ersten Diarrhö im Median etwa 6 bis 8 Tage, und die Diarrhö dauerte im Median 9 bis 12 Tage (Grad 2) bzw. 6 bis 8 Tage (Grad 3) an. Diarrhö kann mit Dehydratation verbunden sein. Patientinnen sollten bei ersten Anzeichen von dünnem Stuhl die Behandlung mit Antidiarrhoika wie z. B. Loperamid beginnen, die orale Flüssigkeitszufuhr erhöhen und ihren Arzt informieren. Für Patientinnen, die eine Diarrhö ≥ Grad 2 entwickeln, wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren sollte aufgrund des Risikos einer

verminderten Wirksamkeit von Abemaciclib vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Viszerale Krise

Es gibt keine Daten zu Wirksamkeit und Verträglichkeit von Abemaciclib bei Patientinnen mit viszeraler Krise.

Lactose

Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, vollständigem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Abemaciclib

Abemaciclib wird überwiegend durch CYP3A4 metabolisiert.

CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Abemaciclib mit CYP3A4-Inhibitoren kann die Plasmakonzentration von Abemaciclib ansteigen lassen. Bei Patientinnen mit fortgeschrittener und/oder metastasierter Tumorerkrankung führte die gleichzeitige Anwendung des CYP3A4-Inhibitors Clarithromycin zu einem 3,4-fachen Anstieg der Plasma-Exposition von Abemaciclib und einem 2,5-fachen Anstieg der kombinierten, freien, der Aktivität angepassten Plasma-Exposition von Abemaciclib und seinen aktiven Metaboliten.

Die gleichzeitige Verabreichung starker CYP3A4-Inhibitoren mit Abemaciclib ist zu vermeiden. Wenn die Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, ist die Dosis von Abemaciclib unter einer genauen Beobachtung hinsichtlich Toxizität zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2). Beispiele für starke CYP3A4-Inhibitoren sind: Clarithromycin, Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir/Ritonavir, Posaconazol oder Voriconazol. Der Verzehr von Grapefruit und das Trinken von Grapefruitsaft sind zu vermeiden.

Es ist keine Dosisanpassung bei Patientinnen erforderlich, die mit moderaten oder schwachen CYP3A4-Inhibitoren behandelt werden. Es sollte jedoch eine engmaschige Überwachung auf Anzeichen von Toxizität erfolgen.

CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Abemaciclib mit dem starken CYP3A4-Induktor Rifampicin führte zu einem Absinken der Plasma-Konzentration von Abemaciclib um 95 % und der freien, der Aktivität angepassten Plasma-Konzentration von Abemaciclib und seinen aktiven Metaboliten gemessen an $AUC_{0-\infty}$ um 77 %. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf: Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin und Johanniskraut) ist aufgrund des Risikos einer verminderten Wirksamkeit von Abemaciclib zu vermeiden.

Auswirkungen von Abemaciclib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Arzneimittel, die Substrate von Transportern sind

Abemaciclib und seine aktiven Hauptmetaboliten hemmen die renalen Transporter OCT2 (Organic Cation Transporter 2), MATE1 (Multidrug and Extrusion Toxin Protein) und MATE2-K. *In vivo* können Interaktionen von Abemaciclib mit klinisch relevanten Substraten dieser Transporter wie Dofetilid oder Kreatinin auftreten (siehe Abschnitt 4.8). In einer klinischen Arzneimittel-Wechselwirkungsstudie von Metformin (Substrat von OCT2, MATE1 und 2) mit 400 mg Abemaciclib konnte eine geringe aber klinisch nicht relevante Erhöhung (37 %) der Plasma-Exposition von Metformin beobachtet werden. Untersuchungen zufolge kann dies auf eine verminderte Nierensekretion bei unveränderter glomerulärer Filtration zurückgeführt werden.

Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von Abemaciclib und dem P-Glycoprotein (P-gp) Substrat Loperamid zu einem Anstieg der Plasma-Exposition von Loperamid um 9 % gemessen an $AUC_{0-\infty}$ sowie um 35 % gemessen an C_{max} . Dies wurde nicht als klinisch relevant angesehen. Allerdings könnten Interaktionen zwischen Abemaciclib und Substraten dieser Transporter mit enger therapeutischer Breite, wie etwa Digoxin oder Dabigatran-etexilat, auftreten, da *in vitro* eine Hemmung des P-gp und des BRCP (Breast Cancer Resistance Protein) durch Abemaciclib beobachtet werden konnte.

In einer klinischen Studie bei Patientinnen mit Brustkrebs gab es keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Arzneimittel-Interaktionen zwischen Abemaciclib und Anastrozol, Fulvestrant, Exemestan, Letrozol oder Tamoxifen.

Es ist derzeit nicht bekannt, ob Abemaciclib die Wirksamkeit systemisch wirkender hormoneller Kontrazeptiva vermindern kann. Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva anwenden, wird daher empfohlen, zusätzlich eine Barrieremethode zu verwenden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollen während der Behandlung und für mindestens 3 Wochen nach Abschluss der Behandlung hochwirksame Verhütungsmethoden (z. B. doppelte Barrieremethoden) anwenden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Abemaciclib bei Schwangeren vor. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Der Einsatz von Verzenios in der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen ohne Anwendung eines Verhütungsmittels wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Abemaciclib in die Muttermilch übertritt. Ein Risiko für Neuge-

borene oder Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden. Frauen sollen während der Behandlung mit Abemaciclib nicht stillen.

Fertilität

Der Effekt von Abemaciclib auf die Fertilität beim Menschen ist nicht bekannt. In Tierstudien wurden keine Auswirkungen auf die weiblichen Reproduktionsorgane beobachtet. Zytotoxische Wirkungen auf den männlichen Reproduktionstrakt von Ratten und Hunden weisen jedoch darauf hin, dass Abemaciclib die Fertilität von Männern beeinträchtigen könnte (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Verzenios hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen. Patientinnen sollten angewiesen werden, beim Steuern eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, falls während der Behandlung mit Verzenios Fatigue oder Schwindel auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Diarrhö, Infektionen, Neutropenie, Anämie, Fatigue, Übelkeit, Erbrechen und verminderter Appetit.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In den folgenden Tabellen werden die Nebenwirkungen in der Reihenfolge der Systemorganklassen nach dem MedDRA-System und der Häufigkeit sortiert aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neutropenie

Neutropenie wurde sehr häufig berichtet (45,1 %) und eine Abnahme der Neutrophilenzahl Grad 3 oder 4 (basierend auf Laborbefunden) wurde bei 28,2 % der Patientinnen festgestellt, die Abemaciclib in Kombination mit Aromatasehemmern oder Fulvestrant einnahmen. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen einer Neutropenie Grad 3 oder 4 betrug 29 bis 33 Tage, die mediane Zeit bis zur Erholung betrug 11 bis 15 Tage. Febrile Neutropenie wurde bei 0,9 % der Patientinnen berichtet. Eine Dosisanpassung wird für Patientinnen empfohlen, die eine Neutropenie Grad 3 oder 4 entwickeln (siehe Abschnitt 4.2).

Diarrhö

Diarrhö war die am häufigsten berichtete Nebenwirkung (siehe Tabelle 6 auf Seite 4). Die Inzidenz war während des ersten Monats der Behandlung mit Abemaciclib am höchsten und sank anschließend. Über verschiedene Studien hinweg betrug die mediane Zeit bis zum Eintritt des ersten Diarrhö-Ereignisses etwa 6 bis 8 Tage, die

Tabelle 6. Gemeldete Nebenwirkungen in Phase 3 Studien von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie (N = 768)

Systemorganklasse Häufigkeit Bevorzugte Bezeichnung	Abemaciclib plus endokrine Therapie ^a		
	Toxizität, alle Grade (%)	Toxizität, Grad 3 (%)	Toxizität, Grad 4 (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen <i>Sehr häufig</i> Infektionen ^b	43,6	5,2	1,0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems <i>Sehr häufig</i> Neutropenie Leukopenie Anämie Thrombozytopenie <i>Häufig</i> Lymphopenie <i>Gelegentlich</i> Febrile Neutropenie	45,1 25,7 30,1 14,3 7,3 0,9	22,9 8,5 7,0 2,2 3,0 0,7	2,5 0,3 0,1 1,0 0,1 0,1
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen <i>Sehr häufig</i> Verminderter Appetit	26,4	1,3	0
Erkrankungen des Nervensystems <i>Sehr häufig</i> Dysgeusie (Störungen des Geschmacksempfindens) Schwindel	14,3 12,9	0 0,5	0 0
Augenerkrankungen <i>Häufig</i> erhöhter Tränenfluss	6,8	0,1	0
Gefäßerkrankungen <i>Häufig</i> Venöse Thromboembolie ^c	5,3	1,7	0,3
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts <i>Sehr häufig</i> Diarrhö Erbrechen Übelkeit	84,6 27,7 43,5	11,7 1,2 2,1	0 0 0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes <i>Sehr häufig</i> Alopezie Pruritus Ausschlag <i>Häufig</i> Trockene Haut	20,7 13,5 12,9 9,0	0 0 1,0 0	0 0 0 0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen <i>Häufig</i> Muskelschwäche	8,3	0,5	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort <i>Sehr häufig</i> Fatigue Pyrexie	40,5 10,7	2,3 0,1	0 0
Untersuchungen <i>Sehr häufig</i> Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht	15,1 14,2	4,8 2,9	0,3 0

^a Abemaciclib in Kombination mit Letrozol, Anastrozol oder Fulvestrant

^b Infektionen enthalten alle bevorzugten Bezeichnungen, die Teil der Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sind.

^c Venöse thromboembolische Ereignisse umfassen tiefe Venenthrombose, pulmonale Embolie, zerebrale Sinusvenenthrombose, axilläre Subklaviavenenthrombose, tiefe Venenthrombose der Vena cava inferior und Beckenvenenthrombose.

mediane Dauer der Diarrhö betrug 9 bis 12 Tage (Grad 2) bzw. 6 bis 8 Tage (Grad 3). Unter supportiver Therapie wie Loperamid und/oder Dosisanpassung von Abemaciclib (siehe Abschnitt 4.2) ging die Diarrhö auf das Ausgangsniveau oder einen niedrigeren Grad zurück.

Erhöhte Aminotransferasen

Bei Patientinnen, die Abemaciclib in Kombination mit Aromatasehemmern oder Fulvestrant erhielten, wurden sehr häufig ALT- und AST-Erhöhungen berichtet (15,1 % bzw. 14,2 %). ALT- oder AST-Erhöhungen Grad 3 oder 4 (basierend auf Laborbefunden) wurden bei 6,1 % und 4,2 % der Patientinnen berichtet. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der ALT-Erhöhung Grad 3 oder 4 betrug 57 bis 61 Tage und die mediane Zeit bis zum Rückgang betrug 14 Tage. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der AST-Erhöhung Grad 3 oder 4 betrug 71 bis 185 Tage und die mediane Zeit bis zur Normalisierung betrug 13 bis 15 Tage. Eine Dosisanpassung wird für Patientinnen empfohlen, die eine ALT- oder AST-Erhöhung Grad 3 oder 4 entwickeln (siehe Abschnitt 4.2).

Kreatinin

Auch wenn es sich dabei nicht um eine Toxizität handelt, führte die Behandlung mit Abemaciclib bei 98,3 % der Patientinnen (basierend auf Laborbefunden) zu einem Anstieg der Kreatinin-Serumwerte, bei 1,9 % Grad 3 oder 4 (basierend auf Laborbefunden). Bei Patientinnen, die einen Aromatasehemmer oder Fulvestrant alleine erhielten, wurde bei 78,4 % ein Anstieg der Kreatinin-Serumwerte berichtet (alle Grade). Es zeigte sich, dass Abemaciclib zu einem Anstieg der Kreatinin-Serumwerte durch Hemmung renaler tubulärer sekretorischer Transporter führte ohne Einfluss auf die glomeruläre Filtration (gemessen anhand der Iohexol-Clearance) (siehe Abschnitt 4.5). In klinischen Studien stiegen Kreatinin-Serumwerte im ersten Monat der Behandlung mit Abemaciclib und blieben während der Therapie zwar erhöht, aber stabil. Nach Therapieende waren sie reversibel und gingen nicht mit Veränderungen der Nierenfunktionsmarker wie Blutkonzentrationen von Harnstoff und Cystatin C oder der berechneten glomerulären Filtrationsrate auf Basis von Cystatin C einher.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung mit Abemaciclib können Symptome wie Fatigue und Diarrhö auftreten. Es sollten allgemeine unterstützende Maßnahmen angewendet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Arzneimittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01XE50

Wirkmechanismus

Abemaciclib ist ein potenter und selektiver Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinasen (cyclin-dependent kinase, CDK) 4 und 6, und zeigte in enzymatischen Assays die höchste Aktivität gegen Cyclin D1/CDK4. Abemaciclib verhindert die Phosphorylierung des Retinoblastom-Proteins (Rb) und blockiert so den Übergang des Zellzyklus von der G1- in die S-Phase der Zellteilung, was zur Unterdrückung des Tumorwachstums führt. In Östrogenrezeptor-positiven Brustkrebszelllinien verhinderte die kontinuierliche Hemmung mit Abemaciclib einen Rebound-Effekt hinsichtlich der Phosphorylierung von Rb und resultierte somit in Seneszenz und Apoptose. *In vitro* sind Rb-negative und Rb-verminderte Krebszelllinien im Allgemeinen weniger sensitiv gegenüber Abemaciclib. In Brustkrebs-Xenograft-Modellen führte die Therapie mit Abemaciclib bei ununterbrochener täglicher Einnahme in klinisch relevanten Konzentrationen allein oder in Kombination mit Antiöstrogenen zu einer Reduktion der Tumorgroße.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Krebspatienten hemmt Abemaciclib CDK4 und CDK6, erkennbar an einer Hemmung der Phosphorylierung von Rb und Topoisomerase-II-alpha, was zu einer Hemmung des Zellzyklus upstream des G1-Restriktionspunkts führt.

Elektrokardiographie

Der Effekt von Abemaciclib auf das QTcF-Intervall wurde bei 144 Patientinnen mit fortgeschrittener Krebserkrankung untersucht. Bei der mittleren Maximalkonzentration von Abemaciclib im Steady State bei therapeutischer Dosierung wurden keine großen Veränderungen (d.h. > 20 ms) des QTcF-Intervalls festgestellt.

In einer Expositions-Response-Analyse von gesunden Probanden bei einer Exposition, die mit einer Dosierung von 200 mg Abemaciclib zweimal täglich vergleichbar ist, führte Abemaciclib nicht zu einer klinisch relevanten Verlängerung des QTcF-Intervalls.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

MONARCH 3, randomisierte Phase 3 Studie: Verzenios in Kombination mit Aromatasehemmern

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Verzenios in Kombination mit einem Aromatasehemmer (Anastrozol oder Letrozol) wurde in der Studie MONARCH 3 untersucht, einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase 3 Studie bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die in dieser Erkrankungssituation zuvor keine systemische Therapie erhalten hatten. Die Patientinnen wurden in einem Verhältnis 2 : 1 randomisiert auf Verzenios 150 mg zweimal täglich kombiniert mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer in täglicher Anwendung in empfohlener

Dosis oder auf Placebo plus einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer nach dem gleichen Schema. Der primäre Endpunkt war das durch den Prüfarzt beurteilte progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) gemäß RECIST 1.1; wesentliche sekundäre Wirksamkeitsendpunkte beinhalteten die objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR), den klinischen Nutzen (Clinical Benefit Rate, CBR) und das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS).

Das mediane Alter der eingeschlossenen Patientinnen betrug 63 Jahre (Range: 32–88 Jahre). Etwa 39 % der Patientinnen hatten im (neo-) adjuvanten Setting eine Chemotherapie erhalten, 44 % eine anti-hormonelle Therapie. Patientinnen mit vorangegangener (neo-) adjuvanter endokriner Therapie mussten diese mindestens 12 Monate vor Randomisierung beendet haben. Die Mehrzahl der Patientinnen (96 %) wies zu Studienbeginn eine metastasierte Erkrankung auf. Etwa 22 % der Patientinnen wiesen eine alleinige Knochenbeteiligung, 53 % der Patientinnen viszerale Metastasen auf.

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt, der Verlängerung des PFS. Die primären Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 7 und Abbildung 1 auf Seite 6 zusammengefasst.

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war unter Verzenios plus Aromatasehemmer (AI) signifikant verlängert (Hazard-Rate [HR] 0,540 [95 % CI: 0,418 bis 0,698]); das mediane PFS betrug unter Verzenios plus AI 28,18 Monate und unter Placebo plus AI 14,76 Monate. Diese Ergebnisse entsprechen einer klinisch bedeutsamen Risikore-

duktion von Progression oder Tod um 46 % für Patientinnen unter Abemaciclib plus einem Aromatasehemmer.

Die Gesamtüberlebenszeit konnte zum Zeitpunkt der finalen-PFS-Analyse noch nicht beurteilt werden (Aufreten von 93 Ereignissen in beiden Therapiearmen). HR lag bei 1,057 (95 % CI: 0,683; 1,633), $p = 0,8017$.

Die PFS-Analyse einer Reihe von vorab definierter Subgruppen zeigte konsistente Ergebnisse über alle diese Subgruppen hinweg, einschließlich Alter (< 65 oder ≥ 65 Jahre), Lokalisation der Erkrankung, Erkrankungssituation (de novo Metastasierung vs. erneut aufgetretene Metastasierung vs. lokal fortgeschritten, wieder aufgetreten), Vorhandensein einer messbaren Erkrankung, Progesteronrezeptor-Status und ECOG-Performance-Status zu Studienbeginn. Eine Reduktion des Risikos von Progression oder Tod wurde bei Patientinnen mit viszeraler Erkrankung beobachtet, (HR 0,567 [95 % CI: 0,407; 0,789]), medianes PFS 21,6 Monate versus 14,0 Monate; bei Patientinnen mit alleiniger Knochenbeteiligung (HR 0,565, [95 % CI: 0,306; 1,044]); und bei Patientinnen mit messbarer Erkrankung (HR 0,517, [95 % CI: 0,392; 0,681]).

MONARCH 2, randomisierte Phase-3 Studie: Verzenios in Kombination mit Fulvestrant

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Verzenios in Kombination mit Fulvestrant wurde in der Studie MONARCH 2 untersucht, einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase 3 Studie bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs. Die Patientinnen wurden im Verhältnis 2 : 1 auf Verzenios 150 mg zwei-

Tabelle 7. MONARCH 3: Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten (Beurteilung durch den Prüfarzt, Intent-to-Treat Population)

	Verzenios plus Aromatasehemmer	Placebo plus Aromatasehemmer
Progressionsfreies Überleben	N = 328	N = 165
Beurteilung durch den Prüfarzt, Anzahl der Ereignisse (%)	138 (42,1)	108 (65,5)
Median [Monate] (95 % CI)	28,18 (23,51; NR)	14,76 (11,24; 19,20)
Hazard-Rate (95 % CI) und p-Wert	0,540 (0,418; 0,698), $p = 0,000002$	
Unabhängige radiologische Auswertung, Anzahl der Ereignisse (%)	91 (27,7)	73 (44,2)
Median [Monate] (95 % CI)	NR (NR; NR)	19,36 (16,37; 27,91)
Hazard-Rate (95 % CI) und p-Wert	0,465 (0,339; 0,636); $p < 0,000001$	
Objektive Ansprechrate^a [%] (95 % CI)	49,7 (44,3; 55,1)	37,0 (29,6; 44,3)
Dauer des Ansprechens [Monate] (95 % CI)	27,39 (25,74; NR)	17,46 (11,21; 22,19)
Objektives Ansprechen bei Patientinnen mit messbarer Erkrankung^a	N = 267	N = 132
Objektive Ansprechrate ^b [%] (95 % CI)	61,0 (55,2; 66,9)	45,5 (37,0; 53,9)
Komplette Remission (%)	3,4	0
Partielle Remission (%)	57,7	45,5
Klinischer Nutzen^c (Clinical Benefit Rate)^c (messbare Erkrankung) [%] (95 % CI)	79,0 (74,1; 83,9)	69,7 (61,9; 77,5)

^a Messbare Erkrankung definiert nach RECIST version 1.1

^b Komplette Remission + partielle Remission

^c Komplette Remission + partielle Remission + stabile Erkrankung über ≥ 6 Monate

N = Anzahl der Patientinnen; CI = Konfidenzintervall (Confidence Interval); NR = nicht erreicht (not reached).

Abbildung 1. MONARCH 3: Kaplan-Meier-Plot des progressionsfreien Überlebens (Beurteilung durch den Prüfarzt, Intent-to-Treat Population)

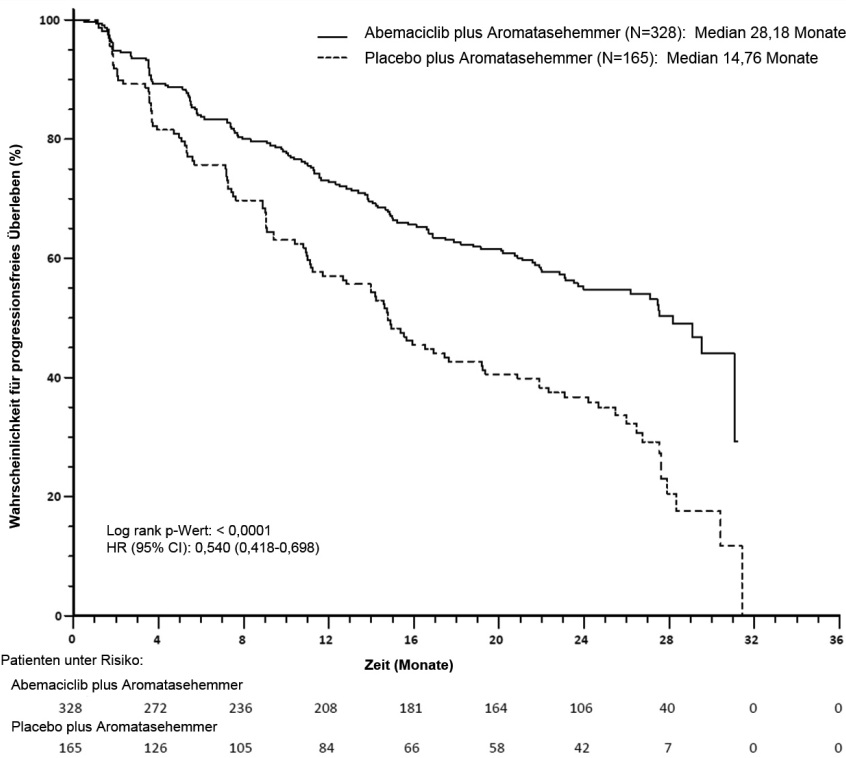


Tabelle 8. MONARCH 2: Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten (Beurteilung durch den Prüfarzt, Intent-to-Treat Population)

	Verzenios plus Fulvestrant	Placebo plus Fulvestrant
Progressionsfreies Überleben (PFS)	N = 446	N = 223
Beurteilung durch den Prüfarzt, Anzahl der Ereignisse (%)	222 (49,8)	157 (70,4)
Median [Monate] (95 % CI)	16,4 (14,4; 19,3)	9,3 (7,4; 12,7)
Hazard-Rate (95 % CI) und p-Wert	0,553 (0,449; 0,681), p = 0,0000001	
Unabhängige radiologische Auswertung, Anzahl der Ereignisse (%)	164 (36,8)	124 (55,6)
Median [Monate] (95 % CI)	22,4 (18,3; NR)	10,2 (5,8; 14,0)
Hazard-Rate (95 % CI) und p-Wert	0,460 (0,363; 0,584); p < 0,0000001	
Objektive Ansprechrate^a [%] (95 % CI)	35,2 (30,8; 39,6)	16,1 (11,3; 21,0)
Dauer des Ansprechens [Monate] (95 % CI)	NR (18,05; NR)	25,6 (11,9; 25,6)
Objektives Ansprechen bei Patientinnen mit messbarer Erkrankung^a	N = 318	N = 164
Objektive Ansprechrate ^b [%] (95 % CI)	48,1 (42,6; 53,6)	21,3 (15,1; 27,6)
Komplette Remission (%)	3,5	0
Partielle Remission (%)	44,7	21,3
Klinischer Nutzen^c (Clinical Benefit Rate) (messbare Erkrankung) [%] (95 % CI)	73,3 (68,4; 78,1)	51,8 (44,2; 59,5)

^a Messbare Erkrankung definiert nach RECIST version 1.1

^b Komplette Remission + partielle Remission

^c Komplette Remission + partielle Remission + stabile Erkrankung über ≥ 6 Monate

N = Anzahl der Patientinnen; CI=Konfidenzintervall (Confidence Interval); NR= nicht erreicht.

mal täglich in Kombination mit Fulvestrant 500 mg einmal monatlich plus einer zusätzlichen 500 mg Dosis zwei Wochen nach der initialen Dosis, versus Placebo plus Fulvestrant nach gleichem Therapieschema randomisiert. Der primäre Endpunkt war das durch den Prüfarzt beurteilte PFS gemäß RECIST 1.1; wesentliche sekundäre

Wirksamkeitsendpunkte beinhalteten die objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR), den klinischen Nutzen (Clinical Benefit Rate, CBR) und das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS).

Das mediane Alter der eingeschlossenen Patientinnen betrug 60 Jahre (Range:

32–91 Jahre). In beiden Therapiearmen waren die meisten Patientinnen weiß und hatten keine Chemotherapie der metastasierten Erkrankung erhalten. 17 % der Patientinnen waren prä/perimenopausal und erhielten eine gonadale Suppression mit einem GnRH-Agonisten. Etwa 56 % der Patientinnen hatten viszerale Metastasen. Etwa 25 % der Patientinnen hatten eine primäre endokrine Resistenz (Progression auf endokrine Therapie innerhalb der ersten 2 Jahre der adjuvanten endokrinen Therapie oder innerhalb der ersten 6 Monate nach der endokrinen Erstlinientherapie bei metastasiertem Brustkrebs) und die Mehrheit entwickelte eine endokrine Resistenz später. 59 % der Patientinnen hatten die letzte endokrine Therapie im (neo-) adjuvanten Setting und 38 % im metastasierten Setting. Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt, eine Verlängerung des PFS. Die primären Wirksamkeitsergebnisse werden in Tabelle 8 und Abbildung 2 auf Seite 7 zusammengefasst.

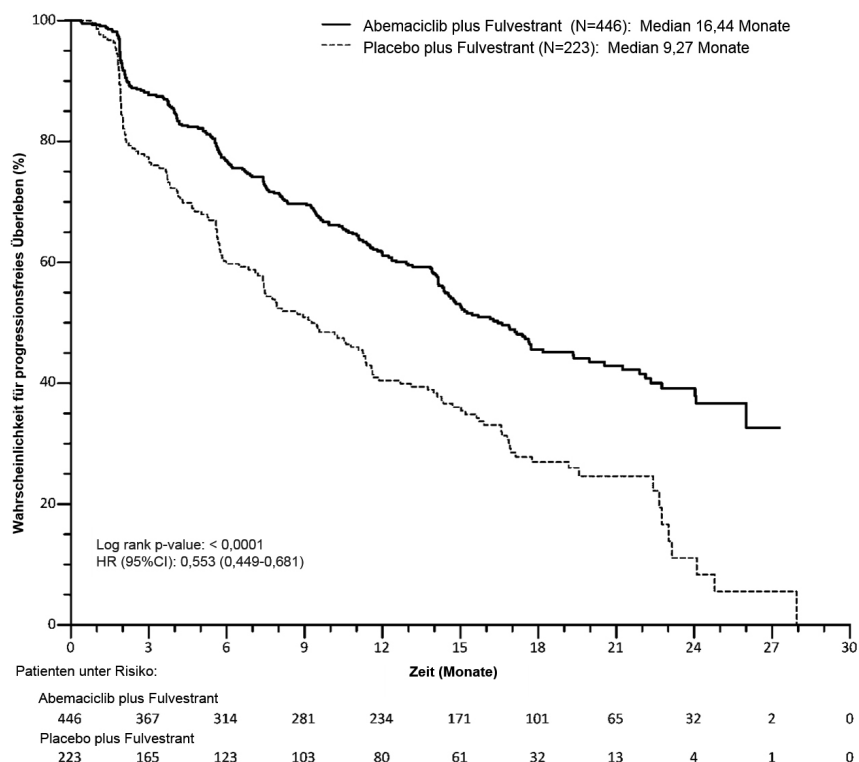
Das mediane PFS war unter Verzenios plus Fulvestrant signifikant verlängert (HR 0,553 [95 % CI: 0,449; 0,681]); das mediane PFS betrug 16,4 Monate versus 9,3 Monate im Therapiearm Placebo plus Fulvestrant. Diese Ergebnisse entsprechen einer klinisch bedeutsamen Reduktion des Risikos von Progression oder Tod um 44,7 % und einer Verlängerung des medianen PFS um 7,2 Monate für Patientinnen unter Verzenios plus Fulvestrant. Verzenios in Kombination mit Fulvestrant verlängerte das progressionsfreie Überleben ohne klinisch bedeutsame oder signifikante Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Die Gesamtüberlebenszeit konnte zum Zeitpunkt der PFS-Analyse noch nicht beurteilt werden (Auftreten von 133 Ereignissen in beiden Therapiearmen). HR lag bei 0,854 (95 % CI: 0,598, 1,221), p = 0,3886.

Eine Reihe zuvor spezifizierter PFS-Subgruppen zeigte konsistente Ergebnisse über Subgruppen hinweg, einschließlich Alter (< 65 oder ≥ 65 Jahre), Abstammung, geographische Region, Erkrankungsort, Resistenz gegen endokrine Therapie, Vorliegen einer messbaren Erkrankung, Progesteronrezeptor-Status und menopausalem Status. Eine Reduktion des Risikos von Progression oder Tod wurde festgestellt bei Patientinnen mit viszeraler Erkrankung (HR 0,481 [95 % CI: 0,369; 0,627], medianes PFS (14,7 Monate versus 6,5 Monate); bei Patientinnen mit alleiniger Knochenkrankung (HR 0,543 [95 % CI: 0,355; 0,833]); bei Patientinnen mit messbarer Erkrankung (HR 0,523 [95 % CI: 0,412; 0,644]). Bei prä/perimenopausalen Patientinnen lag die Hazard-Rate bei 0,415 (95 % CI: 0,246; 0,698); bei Progesteronrezeptor-negativen Patientinnen betrug die HR 0,509 (95 % CI: 0,325; 0,797).

In einer Subgruppe mit lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die keine vorhergehende endokrine Therapie erhalten hatten, war der PFS ebenfalls konsistent.

Abbildung 2. MONARCH 2: Kaplan-Meier-Plot des progressionsfreien Überlebens (Beurteilung durch den Prüfarzt, Intent-to-Treat Population)



Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Verzenios eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien zu Brustkrebs in allen pädiatrischen Altersklassen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Abemaciclib wird langsam resorbiert mit einer T_{max} von 8 Stunden und einer mittleren absoluten Bioverfügbarkeit von etwa 45 %. Im therapeutischen Dosierungsbereich von 50–200 mg ist der Anstieg von Plasmaexposition (AUC) und C_{max} etwa proportional zur Dosis. Steady State wurde nach wiederholter, zweimal täglicher Gabe innerhalb von 5 Tagen erreicht, und Abemaciclib akkumulierte mit einem geometrischen Mittel des Akkumulationsquotienten von 3,7 (58 % CV) bezogen auf C_{max} bzw. 5,8 (65 % CV) bezogen auf AUC. Eine fettreiche Mahlzeit steigerte die kombinierte AUC von Abemaciclib und seinen aktiven Metaboliten um 9 % und steigerte C_{max} um 26 %. Diese Veränderungen wurden als klinisch nicht relevant eingestuft. Abemaciclib kann daher unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Verteilung

Abemaciclib zeigt bei Menschen eine hohe Plasmaproteinbindung (mittlerer gebundener Anteil etwa 96 % bis 98 %). Das geometrische mittlere systemische Verteilungsvolumen beträgt etwa 750 l (69 % CV), was auf eine Verteilung von Abemaciclib im Gewebe schließen lässt.

Die Konzentrationen von Abemaciclib und seinen aktiven Metaboliten in der Zerebrospinalflüssigkeit sind vergleichbar mit den ungebundenen Plasmakonzentrationen.

Biotransformation

Der hepatische Metabolismus ist der Hauptweg der Clearance von Abemaciclib. Die Metabolisierung von Abemaciclib zu diversen Metaboliten erfolgt primär über Cytochrom P450 (CYP) 3A4. Die primäre Biotransformation ist die Hydroxylierung zu einem Metaboliten, der mit einer AUC von 77 % des Ausgangsarzneimittels zirkuliert. Darüber hinaus zirkulieren N-Desethyl- und N-Desethylhydroxy-Metaboliten bei AUCs, die 39 % bzw. 15 % des Ausgangsarzneimittels ausmachen. Diese zirkulierenden Metaboliten sind mit einer ähnlichen Stärke wie Abemaciclib aktiv.

Elimination

Das geometrische Mittel der hepatischen Clearance (CL) von Abemaciclib betrug 21,8 l/h (39,8 % CV), und die mittlere Plasma-Eliminationshalbwertszeit von Abemaciclib bei Patienten betrug 24,8 Stunden (52,1 % CV). Nach einer oralen Einzeldosis [^{14}C]-Abemaciclib wurde etwa 81 % der Dosis über den Stuhl und 3,4 % über den Urin ausgeschieden. Der größte Teil der über den Stuhl eliminierten Dosis bestand aus Metaboliten.

Spezielle Populationen

Alter, Geschlecht und Körpergewicht

Alter, Geschlecht und Körpergewicht hatten in einer populationspharmakokinetischen Analyse bei Patienten mit Krebserkrankung keinen Einfluss auf die Abemaciclib-Exposition (135 Männer und 859 Frauen, Alter im Bereich von 24 bis 91 Jahren, Körpergewicht zwischen 36 kg und 175 kg).

Eingeschränkte Leberfunktion

Abemaciclib wird in der Leber metabolisiert. Eine leichte (Child Pugh A) oder mittelschwere Einschränkung (Child Pugh B) der Leberfunktion hatte keinen Einfluss auf die Abemaciclib-Exposition. Bei Studienteilnehmern mit schwerer Leberfunktions-einschränkung (Child Pugh C) erhöhte sich der $AUC_{0-\infty}$ von Abemaciclib und das der Aktivität angepasste ungebundene Abemaciclib mit seinen aktiven Metaboliten um das 2,1-fache bzw. 2,4-fache. Die Halbwertszeit von Abemaciclib stieg von 24 auf 55 Stunden (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die renale Clearance von Abemaciclib und seinen Metaboliten ist gering. Eine leichte oder mittelschwere Einschränkung der Nierenfunktion hatte keinen Einfluss auf die Abemaciclib-Exposition. Es liegen keine Daten zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung, Nierenerkrankung im Endstadium oder dialysepflichtigen Patienten vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Zu den primären Zielorgan-Ergebnissen mit möglicher Relevanz für den Menschen zählten Effekte auf das gastrointestinale und Blut- und Lymphsystem bei Ratten und Hunden in Studien bis zu einer Dauer von 13 Wochen. Auswirkungen auf Lunge und Skelettmuskeln traten nur bei Ratten auf, deren Expositionslevel etwa 2-mal höher war als beim Menschen, und Wirkungen auf die Niere traten nur bei Ratten auf, deren Expositionslevel etwa 6-mal höher war als beim Menschen. Eine vollständige oder partielle Wiederherstellung wurde für alle Zielorgane am Ende der 28-tägigen Erholungsphase beobachtet.

Genotoxizität

Abemaciclib erwies sich in einem bakteriellen Rückmutationstest (Ames) als nicht mutagen, war nicht klastogen in einem *in-vitro* Chromosomenaberrationstest in menschlichen peripheren Blutlymphozyten und in einem *in-vivo* Knochenmark-Mikronukleustest in Ratten.

Kanzerogenität

Spezifische Tierversuche, um Abemaciclib auf krebserzeugendes Potenzial zu testen, wurden nicht durchgeführt.

Entwicklungstoxizität

Abemaciclib war teratogen und führte bei Dosierungen, die der empfohlenen Human-dosis entsprachen, zu einem verringerten fötalen Gewicht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Croscarmellose-Natrium
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Siliciumdioxid-Hydrat
Natriumstearylfumarat

Filmüberzug

Verzenios 50 mg Filmtabletten
Poly(vinylalkohol) (E1203)
Titandioxid (E171)

Macrogol (E1521)
Talkum (E553b)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)

Verzenios 100 mg Filmtabletten

Poly(vinylalkohol) (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol (E1521)
Talkum (E553b)

Verzenios 150 mg Filmtabletten

Poly(vinylalkohol) (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol (E1521)
Talkum (E553b)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Dieses Arzneimittel bedarf keiner besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PCTFE/PE/PVC Blisterpackungen mit 14, 28, 42, 56, 70 oder 168 Filmtabletten in Kalender-Blisterkarten, die mit einer Aluminiumfolie versiegelt sind.

Aluminium/Aluminium perforierter Einzeldosis-Blister mit 28 × 1 Filmtablette.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Niederlande.

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1307/001
EU/1/18/1307/002
EU/1/18/1307/003
EU/1/18/1307/004
EU/1/18/1307/005
EU/1/18/1307/006
EU/1/18/1307/007
EU/1/18/1307/008
EU/1/18/1307/009
EU/1/18/1307/010
EU/1/18/1307/011
EU/1/18/1307/012
EU/1/18/1307/013
EU/1/18/1307/014
EU/1/18/1307/015
EU/1/18/1307/016
EU/1/18/1307/017
EU/1/18/1307/018

EU/1/18/1307/019
EU/1/18/1307/020
EU/1/18/1307/021

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
27. September 2018

10. STAND DER INFORMATION

November 2018

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Verkaufabgrenzung in Deutschland

Verschreibungspflichtig

Packungsgrößen in Deutschland

Verzenios 150 mg
Kalender-Blisterkarten mit
28 Filmtabletten
56 Filmtabletten

Verzenios 100 mg
Kalender-Blisterkarten mit
28 Filmtabletten
56 Filmtabletten

Verzenios 50 mg
Kalender-Blisterkarten mit
28 Filmtabletten
56 Filmtabletten

Klinikpackung mit Verzenios 150 mg
Einzeldosis-Blister mit
28 × 1 Filmtablette

Klinikpackung mit Verzenios 100 mg
Einzeldosis-Blister mit
28 × 1 Filmtablette

Klinikpackung mit Verzenios 50 mg
Einzeldosis-Blister mit
28 × 1 Filmtablette

Kontaktadresse in Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Werner-Reimers-Straße 2-4
D-61352 Bad Homburg
Tel. +49-(0) 6172 273 2222

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt